Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

C'AMP-AUSSCHEIDUNG UND -GEHALT DES URÄMISCHEN PANKREAS

IN VIVO- UND IN VITRO-UNTERSUCHUNGEN ZUR PANKREATISCHEN SEKRETIONSSTÖRUNG BEI EXPERIMENTELLER NIERENINSUFFIZIENZ DER RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Günther Hanisch
aus Miltenberg

Würzburg, den 10. Mai 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

C'AMP-AUSSCHEIDUNG UND -GEHALT DES URÄMISCHEN PANKREAS

IN VIVO- UND IN VITRO-UNTERSUCHUNGEN ZUR PANKREATISCHEN SEKRETIONSSTÖRUNG BEI EXPERIMENTELLER NIERENINSUFFIZIENZ DER RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Günther Hanisch
aus Miltenberg

Würzburg, den 10. Mai 1981

Referent: Prof. Dr. med. E. Heidbreder
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Kochsiek
Dekan: Prof. Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.0. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG 1

2.0. METHODIK 6
2.1. Versuchstiere 6
2.2. Tierexperimentelles Modell 6
2.3. Zusammensetzung des Kollektivs und Fütterungsbedingungen der sog. Diätstudie 8
2.4. Versuchsablauf 14
2.4.1. In vivo-Untersuchungen 14
2.4.2. Diätstudie 15
2.5. Analytische Methodik 15
2.5.1. Bestimmung der Serumelektrolyte Calcium und Phosphat 15
2.5.2. Bestimmung des Harnstoff-Stickstoffs und des Kreatinins im Serum 15
2.5.3. Bestimmung der cAMP-Sekretionsraten im Pankreassaft 16
2.5.4. Bestimmung des cAMP-Gehaltes im Pankreasgewebe 16
2.6. Statistische Verfahren 17

3.0. ERGEBNISSE 18
3.1. Sog. Diätstudie 18
3.1.1. Blutchemische Befunde 18
3.1.2. Wachstumsrate 19
3.1.3. cAMP-Gehalt des Pankreasgewebes 22

Seite

3.2. In vivo-Untersuchungen: Pankreassekretion nach Stimulation mit Sekretin oder CCK-PZ 26
3.2.1. Blutchemische Befunde 26
3.2.2. Pankreassekretionsrate 26
3.2.3. cAMP-Gehalt im Pankreassaft 27

4.0. DISKUSSION 30
4.1. Exokrine Pankreasfunktion als neurohormonal geregelter Prozeß 30
4.2. Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz 32
4.3. Pathogenetische Aspekte 34
4.4. Gestörter Proteinmetabolismus bei Urämie - ein mitursächlicher Faktor? 35
4.5. Schlußbemerkung 37

5.0. ZUSAMMENFASSUNG 38

6.0. LITERATUR 39

1.0. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Auf die Störung der exokrinen Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz wurde zunächst von pathologisch-anatomischer Seite aufmerksam gemacht: Im American Journal of Pathology des Jahrganges 1948 hat Baggenstoß (1) in einer umfangreichen Untersuchung die schwere Schädigung des exokrinen Pankreasparenchyms eingehender beschrieben. Von klinischer Seite war lediglich eine Zunahme der Amylasekonzentration im Serum aufgefallen (2), ein Befund, der - wie man nunmehr weiß - auf die Störung der Nierenfunktion hinweist, nicht jedoch als Parameter der Pankreasschädigung durch die Urämie verwertbar ist.

In einer klinischen Studie von Bartos und Mitarbeitern (3) wurden chronische Nierenkranke untersucht, die teilweise auch dialysepflichtig waren. Die maximale Bikarbonatkonzentration war in etwa 50 % der Fälle erniedrigt, bei Nierenleiden ohne manifeste Niereninsuffizienz nur in 12,5 %. Eine andere Untersuchungsserie von Otte und Mitarbeitern (4) ergab, daß sich das exokrine Sekretionsmuster des Pankreas bei Hämodialysepatienten deutlich vom normalen Bild und dem bei klassischer Pankreatitis unterscheidet.

Faßt man die bislang bekannten Untersuchungsergebnisse zusammen, ergibt sich eine Pankreasfunktionsstörung, die offenbar erst bei erheblich fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz manifest wird, klinisch durch eine Erhöhung der nicht renal filtrierten Lipase im Serum leicht nachweisbar ist und - im Gegensatz zur nicht-urämischen Pankreatitis - keine größeren Beschwerden verursacht.

Wegen des klinisch-diagnostisch schwierigen Zuganges zu diesem Organ, sind wichtige Aussagen über seine Funktion vorwiegend tierexperimentell erarbeitet worden. Bei chronischer Niereninsuffizienz hat sich bei Ratten eine Hypersekretion nachweisen lassen (5); es liegt nahe, die Ursache dieser erhöhten Sekretion von Wasser und Elektrolyten auf Störungen im Sekretinmetabolismus zurückzuführen.

Sekretin ist ein potenter Stimulator der Pankreassekretion. Als sein Mediator gilt das zyklische Adenosin-Monophosphat (cAMP).
Nach Bindung des Hormons an den spezifischen Rezeptor wird die membrangebundene Adenylcyclase aktiviert. Hierdurch kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentration von cAMP, das wiederum auf Proteinkinasen durch Phosphorylierung einen hemmenden oder steigernden Einfluß ausübt (Abb. 1).
Phosphodiesterasen bauen cAMP ab, stehen also in direkter Konkurrenz mit der aus ATP das cAMP synthetisierenden Adenylcyclase.

Kulka und Sternlicht(6) berichteten, daß die Amylasesekretion am isolierten Mäusepankreas durch Theophyllin, cAMP sowie seinen Mono- und Dibutyrylderivaten angeregt wird. Verschiedene Autoren (7 - 11) zeigten, daß die Stimulation der Proteinsekretion durch cAMP, Dibutyryl-cAMP und Theophyllin sowie die Potenzierung des Sekretionseffektes durch Carbamylcholin auslösbar ist.

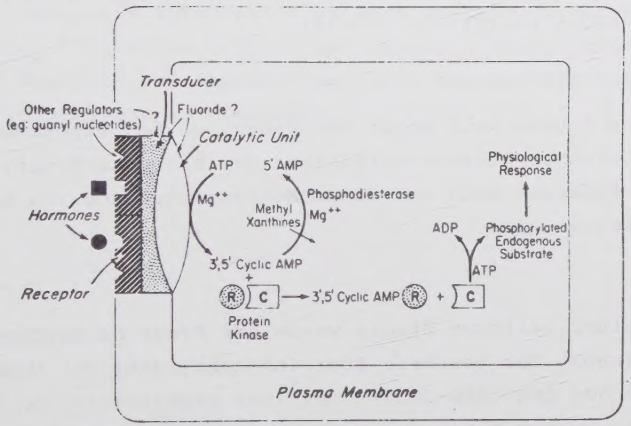

Abb. 1: Schematische Darstellung des Adenylatzyklase-Systems. Die R- und C-Untereinheiten der Proteinkinase stellen einen Regulator (R) und Katalysator (C) dar.
(Aus: Progress in Gastroenterology, Nov. 1974, S. 1025)

Eine potenzierende Wirkung von Theophyllin auf CCK-PZ fanden Ridderstap und Bonting (7). Case und Mitarbeiter (12) berichten über einen raschen Anstieg der cAMP-Spiegel im Pankreassaft, ohne eine Relation zwischen der cAMP-Konzentration und der durch CCK-PZ oder Acetylcholin-induzierten Sekretion herstellen zu können.
Andere Autoren konnten nachweisen, daß die Aktivität der Adenylcyclase im Pankreas durch CCK-PZ erhöht wird (17-19), jedoch stehen diese Befunde im Widerspruch zu anderen Untersuchungsergebnissen, die eine Erhöhung des cAMP-Spiegels nach Gabe von CCK-PZ und Carbamylcholin nicht bestätigen (13-16).

Diese Studie galt somit der Frage, ob bei experimenteller chronischer Niereninsuffizienz die bekannte Hypersekretion des Pankreas auch von einer Mehrausscheidung von cAMP begleitet wird.

In einer weiteren Studie wurde der Frage nachgegangen, inwieweit der gestörte Proteinmetabolismus bei Urämie sich auf den cAMP-Gehalt des (aus experimentellen Gründen) u n s t i m u l i e r t e n Rattenpankreas auswirkt. Unter verschiedenen, den klinischen Bedingungen einer eiweißreduzierten Diät analogen Kostformen, galt das besondere Augenmerk der Fragestellung, ob durch Substitution von Aminosäuren oder ihrer Ketoanaloga Unterschiede im pankreatischen cAMP-Gehalt feststellbar sind.

Der Zusatz von Aminosäuren entspricht dem Prinzip der sog. Schweden-Diät (20), d.h. einer nicht-selektiven eiweißarmen Kost mit Zusatz essentieller Aminosäuren.

Mit dieser (aus geschmacklichen Gründen) an hochwertigem Eiweiß nicht besonders reichen Diät gelingt es, eine Zunahme der urämischen Malnutrition zu vermeiden.

Der Verwendung von alpha-Ketoanaloga der essentiellen Aminosäuren liegt das Konzept zugrunde, den körpereigenen Stickstoff zur körpereigenen Proteinsynthese heranzuziehen und damit den vergrößerten Stickstoffpool des Urämiekranken abzubauen.

Diese Diätstudie wurde nicht zuletzt deshalb durchgeführt, um die im klinischen Bereich verifizierte Überlegenheit dieser Kostform des Aminosäuren- bzw. Ketoanalogazusatzes am Rattenpankreas zu überprüfen.

2.0. METHODIK

2.1. Versuchstiere

Entsprechend der Fragestellung, der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und der zeitlichen Divergenz in der Durchführung der Untersuchungen wurden folgende Tierstämme verwendet: In vivo wurde die Pankreassekretion weiblicher Sprague-Dawley-Ratten (Versuchstierzuchtanstalt Willi Gassner, Sulzfeld) mit einem Körpergewicht zwischen 260 g und 290 g getestet, zur Bestimmung des cAMP-Gehaltes im Pankreasgewebe nach langfristiger Diätfütterung ("Diätstudie") wurden weibliche Wistar-Ratten (Versuchstierzuchtanstalt Iwanovas, Kißlegg) mit einem Körpergewicht von durchschnittlich 180 g untersucht.

Vor Versuchsbeginn wurden die Sprague-Dawley-Ratten bei künstlicher Beleuchtung zu viert in den Fütterkäfigen gehalten, die Temperatur betrug 24° C bei einer Luftfeuchtigkeit von ca. 65 rel.%, Altromin-Standardfutter und Leitungswasser standen ad libitum zur Verfügung. Die Tiere der Diätstudie (Wistar-Ratten) verbrachten die ersten 6 Wochen ebenfalls zu viert in Käfigen, eine Woche vor Aufnahme der eigentlichen Diätfütterung wurden die Tiere einzeln in den Käfigen bis zum Ende der Fütterungsstudie gehalten.

2.2. Tierexperimentelles Modell

Zur Erzeugung einer urämischen Stoffwechsellage wurden die Tiere einer 5/6-Nephrektomie mit späterer Nachresektion unterzogen, Tiere der Kontrollkollektive wurden unter Belassung beider Nieren scheinoperiert.

Die 5/6-Nephrektomie wurde in Äthernarkose durchgeführt; über einen dorsalen, medianen Haut- und paravertebralen Muskelschnitt wurden die Nieren freigelegt, die Nierenkapsel unter Schonung der Nebennieren vom Organ gelöst und die rechte Niere nach Unterbindung des Ureters und des Gefäßpols entfernt; an der linken Niere wurde 2/3 ihres Parenchyms abgetragen. Die Totalentfernung der Niere wurde nur auf der rechten Seite durchgeführt, um die Bildung störenden Granulationsgewebes durch Teilresektion auf dieser Seite bei der späteren Präparation zu vermeiden. Nach der Operation erfolgte der Verschluß der Operationswunde schichtweise. In einer zweiten Operation nach 14 Tagen wurde mit dem Elektrokauter (Erbotom K 25) regeneriertes Nierenrindengewebe entfernt. Durch die 5/6-Nephrektomie verringerte sich das Körpergewicht von 260 g bis auf 230 g.

Zur Untersuchung gelangten 14 Tage nach der letzten Operation in der in-vivo-Studie insgesamt 23 Ratten, 10 Tiere stellten das Urämiekollektiv, 13 bildeten das Kontrollkollektiv. 36 Tiere der "Diätstudie" dienten als urämisches Vergleichskollektiv eines frei ernährten (n=24) und eines mangelernährten (n=36) Rattenkollektivs.

2.3. Zusammensetzung des Kollektivs und Fütterungsbedingungen der sog. Diätstudie

Die 96 Ratten der sog. Diätstudie wurden - je nach Zusammensetzung der Diät - folgenden Kollektiven zugeteilt:

I. einem frei ernährten Kollektiv (n=24),
II. einem mangelernährten Kollektiv (n=36) und
III. einem urämischen Kollektiv (n=36).

Alle Ratten erhielten als Grundnahrung eine proteinarme Diät, die im I. Kollektiv ad libitum verzehrt wurde, im II. Kollektiv jedoch nur in äquivalenter Menge der von den urämischen Ratten am Vortage verzehrten Rationen. Durch weitere Diätmodifikation untergliederten sich diese 3 Hauptkollektive in jeweils 3 vergleichbare Subpopulationen, indem die proteinarme Diät (PA-Gruppe) einerseits mit essentiellen Aminosäuren (EAS-Gruppe), andererseits mit ihren Ketoanalogen (KS-Gruppe) angereichert wurde.

Diagrammatisch läßt sich die Kollektivbildung wie folgt darstellen:

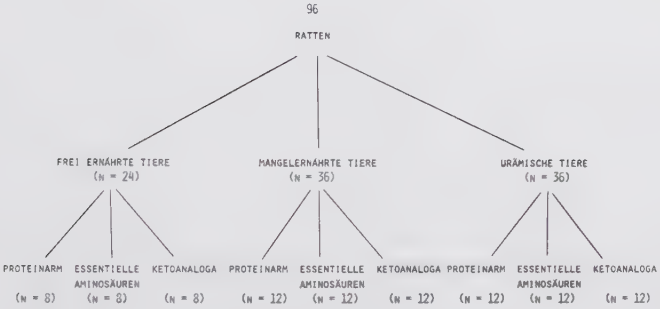

Abb. 2: Kollektivaufbau innerhalb der Diätstudie

Als Basisdiät wurde die von Hartroft und Eisenstein angegebene und von Möhring (38) modifizierte Diät verwendet.

1 kg enthält:

Casein	200,00 g
Mazolaöl	70,00 g
Salzmischung	46,98 g
Vitaminmischung	20,00 g
Methionin	5,00 g
Kleie	50,00 g
Dextrose ad 1000 g	608,02 g
Stärke	140,00 g

Der Caseinanteil betrug jedoch aus Gründen der Proteindepletion nur 6o g der von Möhring verwendeten Kostform. 1 kg dieser Diät wurde mit 375 ml Leitungswasser versetzt und in der o.a. Modifikation den einzelnen Subpopulationen mit der Schlundsonde verfüttert.

Die Salzmischung hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl	13,300 g
K_2HPO_4	9,430 g
$MgSO_4x7H_20$	8,200 g
$CaCO_3$	9,040 g
$Ca_5(PO_4)_3OH$	6,450 g
$FePO_4$	0,523 g
$CuSO_4x5H_20$	0,030 g
$MnSO_4$	0,008 g

Die Vitaminmischung wurde aus folgenden Zutaten hergestellt:

Vitamin A	2,00 g
Vitamin C	45,00 g
Vitamin D	0,01 g
Vitamin E	5,00 g
Vitamin B_2	1,00 g
Vitamin B_6	1,39 g
Vitamin B_{12}	0,00135 g
Inositol	5,00 g
Cholinchlorid	75,00 g
Menadion	2,25 g
Paraminobenzoesäure	5,00 g
Nicotinsäure	4,50 g
Calciumpantothenat	3,00 g
Biotin	0,02 g
Folsäure	0,09 g
Dextrose ad 1000	850,74 g

Das essentielle Aminosäuren-Gemisch wurde freundlicherweise von der Fa. Pfrimmer, Erlangen, zur Verfügung gestellt.

100 g dieses Gemisches (Trockensubstanz) enthielt:

L-Histidin	22,13 g
L-Lysinmonoacetat	36,89 g
L-Threonin	27,46 g
L-Tryptophan	13,53 g

1 g dieses Aminosäurengemisches wurde mit 6 ml Tylose (1 %) gut vermengt. Die Tiere der 3 Subpopulationen erhielten täglich 600 mg dieses Gemisches pro kg Körper-

gewicht, d.h. es wurden täglich 0,72 ml des Gemisches (bezogen auf ein gerundetes mittleres Tiergewicht von 200 g) mit der Schlundsonde appliziert.

Auch das Gemisch aus Ketosäuren und essentieller Aminosäuren wurde von der Fa. Pfrimmer, Erlangen, uns freundlicherweise überlassen.
Es wurde ein von Walser (39) angegebenes Gemisch aus 4 Analoga der Aminosäuren als Calciumsalze in Verbindung mit 4 essentiellen Aminosäuren verwendet.

100 g Trockensubstanz dieses Gemisches enthielt:

Ketoisoleucin (Calciumsalz)	20,00 g
Ketoleucin (Calciumsalz)	25,00 g
Ketovalin (Calciumsalz)	26,40 g
Ketophenylalanin (Calciumsalz)	13,60 g
Hydroxymethionin (Calciumsalz)	15,00 g
L-Histidin	3,86 g
L-Lysinmonoacetat	6,43 g
L-Threonin	4,79 g
L-Tryptophan	2,36 g

1 g hiervon wurde mit 6 ml Methylzellulose (1 %) gut vermengt. Die Tiere dieser 3 Subpopulationen erhielten täglich pro kg Körpergewicht 600 mg dieses Gemisches, d.h. es wurde täglich 0,72 ml - bezogen auf ein gerundetes mittleres Tiergewicht von 200 g - per Schlundsonde verabreicht.

Nach 7-wöchiger Adaptation der Tiere an die Tierhalte- und -fütterungsbedingungen wurde in der 8. Woche zunächst allen Tieren proteinarme Diät ad libitum jeweils

für 12 Tage verabreicht. Erst danach erfolgte die Gabe der spezifischen, je nach Subpopulation definierten Kostform für weitere 6 1/2 Wochen.

Die Aminosäuren- und Ketosäurengemische wurden mit der Schlundsonde gefüttert, um die Aufnahme der festgelegten Menge sicherzustellen. Leitungswasser stand jederzeit ad libitum zur Verfügung. Während der Diätperiode wurde jeden 2. Tag das Körpergewicht bestimmt.

Über den zeitlichen Ablauf der Fütterungsperiode informiert folgendes Schema:

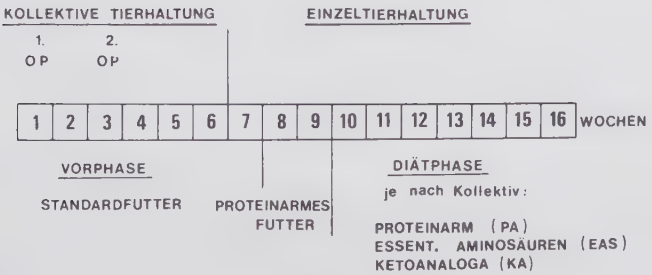

Abb. 3: Terminplan der Diätstudie

2.4. Versuchsablauf

2.4.1. In vivo-Untersuchungen

15 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Ratten das Futter entzogen, Leitungswasser stand weiterhin ad libitum zur Verfügung. Die Narkose erfolgte durch die einmalige intraperitoneale Injektion von 8 mg Inaktin^{R}/kg Körpergewicht. Die Tiere wurden unter konstanten Temperaturbedingungen auf einem beheizbaren Operationstisch gelagert. Nach der Tracheotomie und Kanülierung der Trachea mit einem PVC-Schlauch (2x1 mm) wurde mit einem Medianschnitt unterhalb des Sternums die Bauchhöhle eröffnet und der pylorusnahe Anteil des Dünndarms aufgesucht. Nach Darstellung des Pankreas wurde zur Verhinderung einer Beimengung von Galle zum Pankreassekret der Ductus choledochus lebernahe ligiert und der Ductus hepatopancreaticus papillennahe unterbunden. Unter einem Operationsmikroskop (Vergrößerung 15-fach) wurde der Ductus pancreaticus mit einer Nadel angeritzt, eine spitze PVC-Kanüle (1,0x2,0 mm) in das Lumen eingeführt und mit Histoacryl^{R} (Braun, Melsungen) am Darm fixiert.

Zur Stimulation des Pankreassekretes wurden initial über einen in der V. femoralis applizierten PVC-Katheter punktuell 2 IU Sekretin (Karolinska Institutet, Stockholm) injiziert. 40 Minuten später wurden nach Abklingen der Sekretionsrate zur Enzymstimulation 2 IU Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ, Karolinska Institutet, Stockholm) gegeben.

Das Pankreassekret wurde mit der in den Pankreasgang eingelegten Kanüle in 1,5- bis 2-minütigem Intervall gesammelt, gegen Versuchsende alle 2 bis 4 Minuten. Während der gesamten Versuchsdauer wurde mit einem Perfusor (Braun, Melsungen) NaCl 0,9 % (3 ml/h) infundiert.

Die einzelnen Sekretproben wurden auf einer Analysenwaage (Sauter, Typ 304) gewogen und durch Bestimmung von Leer- und Vollgewicht der Sammelgefäße die Menge der einzelnen Proben errechnet und diese anschließend in jeweils 20 µl Aqua dest. gelöst und sofort mit in Aceton gelöstem Trockeneis schockgefroren und bei minus 30° C gelagert.

Am Ende des Versuches wurde jeder Ratte durch Punktion des venösen Plexus im medialen Augenwinkel Blut zur Bestimmung blutchemischer Parameter entnommen.

2.4.2. Diätstudie

Nach Abschluß der 6 1/2-wöchigen Fütterungsperiode wurden die Tiere dekapitiert und für die Analyse u.a. blutchemischer Parameter entblutet. Das Pankreasgewebe wurde unverzüglich exstirpiert, gewogen und sofort in einem Mikrowellenherd (Siemens Meisterkoch-Electronic) 20 Sekunden lang erhitzt; bis zur analytischen Aufarbeitung des Gewebes wurden die entnommenen Organe tiefgefroren.

2.5. Analytische Methodik

2.5.1. Bestimmung der Serumelektrolyte Calcium und Phosphat

Atomabsorptionsspektrometer (AAS Beckmann), Wellenlänge 422 nm.
Phosphat: Merckotest, anorganisches Phosphat, Photometer Eppendorf, Wellenlänge 578 nm.

2.5.2. Bestimmung des Harnstoff-Stickstoffs und des Kreatinins im Serum.

Harnstoff-N: Technicon Autoanalyzer
Kreatinin: Technicon Autoanalyzer II

2.5.3. Bestimmung der cAMP-Sekretionsraten im Pankreassaft

Die Bestimmung des cAMP-Gehaltes in den einzelnen Sekretproben erfolgte mit Cyclic AMP Radioimmunassay Kit (^{125}J) nach Vorschrift des Herstellers (Schwarz, Mann; Division of Becton, Dickinson and Company). Zur Auszählung wurde ein Scintillationszähler (BF Gammascint 5300) verwendet.

2.5.4. Bestimmung des cAMP-Gehaltes im Pankreasgewebe

Zur Bestimmung des cAMP-Gehaltes des Pankreasgewebes wurde mit einem elektrischen Homogenator (Ultra Turrax, Typ TP 18/10) das Organ in 1 ml Perchlorsäure (1 N) im Eisbad homogenisiert und anschließend bei 3000 U/min und 4° C 20 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde auf eine Schwarz/Mann-Aluminiumoxydsäule gebracht. Um Verluste in der Säule bestimmen zu können, wurde der zu untersuchenden Probe tritiummarkiertes cAMP beigefügt (5000 ipm). Ein Aliquot des Eluats wurde zur Aktivitätsbestimmung in einem Liquidszintillationszähler gemessen (Packard Tricarb, Modell 3380, Liquid Scintillationsspectrometer). Das cAMP-enthaltende Eluat wurde für die spätere Bestimmung des cAMP-Gehaltes tiefgefroren.

2.6. Statistische Verfahren

Arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$):

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Streuung (s):

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \sum x}{n - 1}}$$

Fehler des Mittelwertes (e):

$$e = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Die Signifikanz der Differenz der Einzelwerte wurde mit Hilfe des t-Wertes überprüft:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_D}$$

Der Fehler der Differenz zweier voneinander unabhängiger Mittelwerte beträgt (S_D):

$$S_D = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Die Varianzanalyse nach Winne (40) wurde durchgeführt, um festzustellen, ob sich die Kurven der Mittelwerte verschiedener Kollektive signifikant unterscheiden.

3.0. ERGEBNISSE

3.1. Sog. Diätstudie

3.1.1. Blutchemische Befunde

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die blutchemischen Befunde der 9 Tiergruppen tabellarisch zusammengefaßt, angegeben ist jeweils $\bar{x} \pm$ sem bei Abschluß der metabolischen Studie.

I. Frei ernährte Ratten

	Harnstoff-N (mg/dl)	Calcium (mg/dl)	Anorg.Phosphat (mg/dl)
PA	19,9 ± 3,8	4,8 ± 0,2	4,2 ± 0,4
EAS	16,5 ± 0,9	5,0 ± 0,1	4,3 ± 0,3
KS	17,3 ± 2,4	5,1 ± 0,2	4,7 ± 0,5

II. Mangelernährte Ratten

PA	20,0 ± 1,0	4,8 ± 0,3	5,0 ± 0,5
EAS	19,8 ± 1,3	4,6 ± 0,1	4,9 ± 0,2
KS	21,9 ± 3,1	4,6 ± 0,3	4,4 ± 0,4

III. Urämische Ratten

PA	76,4 ± 10,9	4,5 ± 0,2	10,5 ± 2,3
EAS	57,8 ± 12,1	5,0 ± 0,2	5,6 ± 0,4
KS	64,6 ± 13,5	4,6 ± 0,2	7,8 ± 1,0

Tabelle 1: Blutchemische Befunde nach Abschluß der Diätstudie (PA: proteinarm, EAS: Zusatz von essentiellen Aminosäuren, KS: Zusatz von Ketosäuren)

Die Zahlen zeigen im frei ernährten sowie mangelernährten Kollektiv keine Differenzen, im urämischen Kollektiv fällt die Abnahme des Serumphosphatspiegels unter Zufuhr von essentiellen Aminosäuren und Ketoanalogen besonders auf.

3.1.2. Wachstumsrate

Die Abbildung (Abb.4) zeigt das Wachstumsverhalten der einzelnen Kollektive, aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur Mittelwerte dargestellt, die jeweils aus 3 Wägungen errechnet wurden.

Das Einzelgewicht der Tiere wurde durch regelmäßiges Wiegen der Ratten an jedem 2. Tag ermittelt.

Bei den frei ernährten Ratten zeigt die EAS-Gruppe nach 11 Tagen den größten Gewichtszuwachs (n=8, 103,0$\pm$1,3 %), nach 29 Tagen wird jedoch ein Abfall bis auf das Ausgangsgewicht (100,5$\pm$1,5 %) feststellbar, dem schließlich ein Wiederanstieg des Körpergewichts gegen Versuchsende auf ein Maximum von 104,5$\pm$1,1 % folgt. Die Körpergewichtszunahme des KS-Kollektivs ist initial gering (n=8, 100,5$\pm$0,8 %), am 8. Tag fällt sogar das Körpergewicht unter das Ausgangsgewicht ab und bleibt für weitere 13 Tage unverändert (99,5$\pm$1,0 %), um schließlich wieder bis zu einem Endwert von 102$\pm$1,0 % anzusteigen. Das Körpergewicht des PA-Kollektivs zeigt von Anfang an einen Abfall bis zum 29. Tag (n=8, 96,5$\pm$1,3 %), dann steigt es bis zum 41. Tag wieder leicht an (97,0$\pm$1,0 %). Das Ausgangskörpergewicht wird während der gesamten Versuchsdauer nicht mehr erreicht.

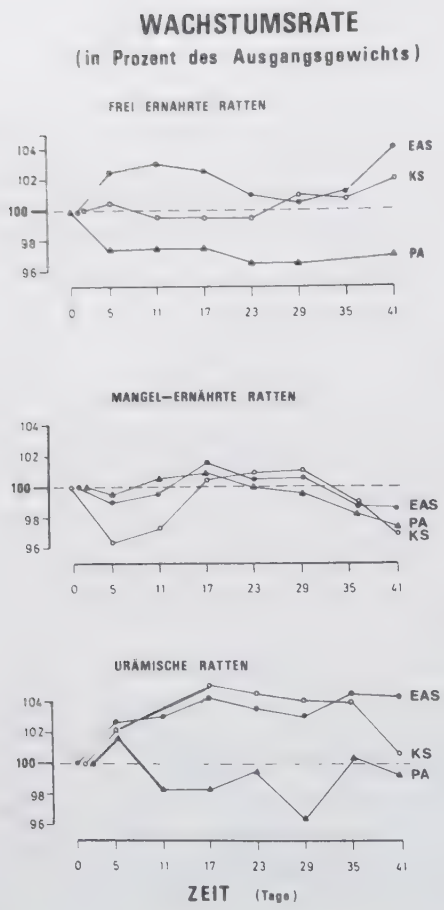

Abb. 4: Wachstumsraten der Kollektive innerhalb der Diätstudie, dargestellt in % des Ausgangsgewichtes (EAS: Zusatz von essentiellen Aminosäuren, KS: Zusatz von Ketosäuren, PA: proteinarme Diät). Alle Kollektive und Subkollektive unterscheiden sich höchst signifikant ($p < 0{,}001$).

Bei den m a n g e l e r n ä h r t e n R a t t e n zeigen alle 3 Kollektive zunächst einen Abfall des Körpergewichts unter den Ausgangswert (PA: n=12; 99,5±1,1 %; EAS: n=12; 99,0±0,9 %; KS: n=12; 96,4±1,0 %), danach steigt in allen Kollektiven das Körpergewicht wieder an und übertrifft schließlich den Ausgangswert (PA: 101,5±1,1 %; EAS: 101,5±1,0 %, KS: 101,0±0,6 %), im weiteren Verlaufe jedoch stellt sich ein erneuter Gewichtsverlust gegen Versuchsende ein (PA 97,4±1,1 %; EAS: 98,5±1,4 %; KS: 97,0±0,9 %).

Alle 3 Kollektive der u r ä m i s c h e n R a t t e n weisen zunächst eine Körpergewichtszunahme auf (PA: n=12; 101,9±2,9 %; EAS: n=12; 104,2±2,4 %; KS: n=12; 105,1±2,0 %), der nach dem 17. Tag eine leichte Körpergewichtsabnahme im EAS- sowie im KS-Kollektiv folgt. Das PA-Kollektiv zeigt schon nach dem 5. Tag einen Körpergewichtsabfall bis zu einem Minimalgewicht von 96,2±2,4 %, ihm folgt ein erneuter Anstieg (100,6±3,2 %); das Endgewicht beträgt schließlich 99,4±2,8 %.

3.1.3. cAMP-Gehalt des Pankreasgewebes

Bei den normal ernährten Tieren weisen die PA-Tiere den größten Gehalt an pankreatischem cAMP auf (n=7; 1,46$\pm$0,1 pmol/mg), die Werte des EAS-Kollektivs (n=6; 1,35$\pm$0,1 pmol/mg) sowie des KS-Kollektivs (n=7; 1,17$\pm$0,1 pmol/mg) unterschreiten diesen Wert jedoch nicht sehr deutlich.

Im mangelernährten Kollektiv bieten die Tiere, die nur mit proteinarmer Diät gefüttert worden sind, den geringsten cAMP-Gehalt des Pankreasgewebes (n=11; 1,18$\pm$0,16 pmol/mg); die Gabe von EAS oder Ketosäuren-analoga steigern diese Werte (EAS: n=12; 1,47$\pm$0,26 pmol/mg; KS: n=8; 1,26$\pm$0,18 pmol/mg).

Urämische Ratten, denen lediglich eine proteinarme Diät verfüttert worden ist, zeigen den geringsten pankreatischen cAMP-Gehalt (n=10; 1,05$\pm$0,20 pmol/mg), durch Zusatz von EAS steigt er leicht an (n=9; 1,15$\pm$0,15 pmol/mg), der größte Wert findet sich nach Zusatz von Ketoanaloga (n=5; 1,45$\pm$0,16 pmol/mg).

Die statistische Analyse hat keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Kollektiven (Abb. 5 und 6) ergeben, so daß auf eine Trendbeschreibung verzichtet wird.

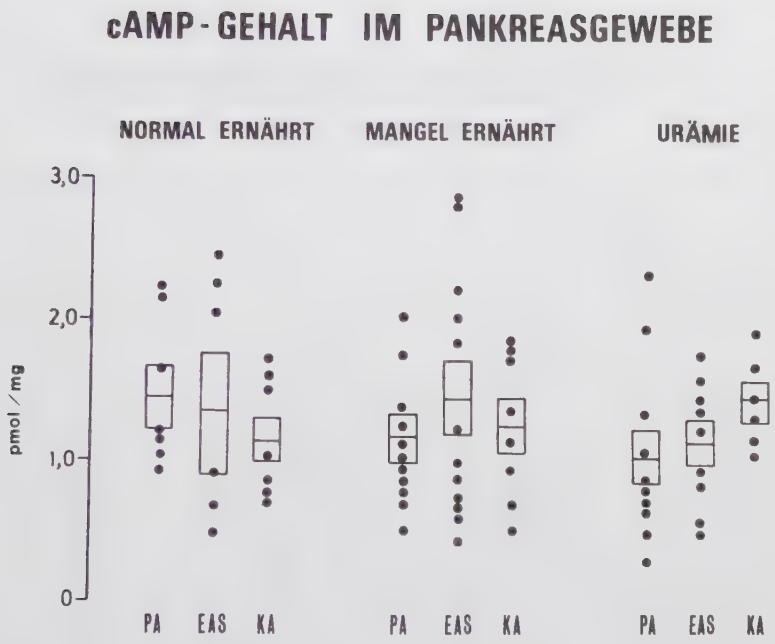

Abb. 5: cAMP-Gehalt im Pankreasgewebe der Ratte
(PA: proteinarm, EAS: Zusatz von essentiellen Aminosäuren, KA: Zusatz von Ketoanaloga).
Zusammensetzung der Kollektive, vgl. Abb. 2.

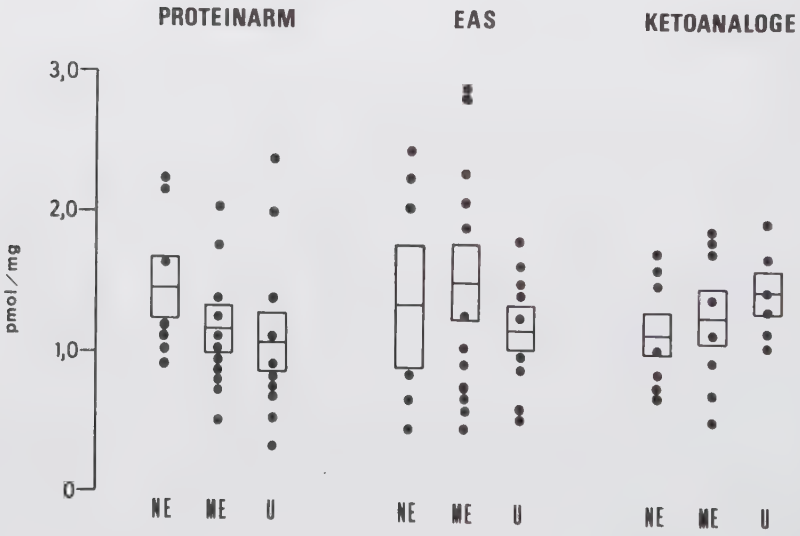

Abb. 6: cAMP-Gehalt im Pankreasgewebe der Ratte (NE: normalernährt, ME: mangelernährt, U: Urämie, EAS: Zusatz von essentiellen Aminosäuren, KA: Zusatz von Ketoanaloga). Zusammensetzung der Kollektive vgl. Abb. 2

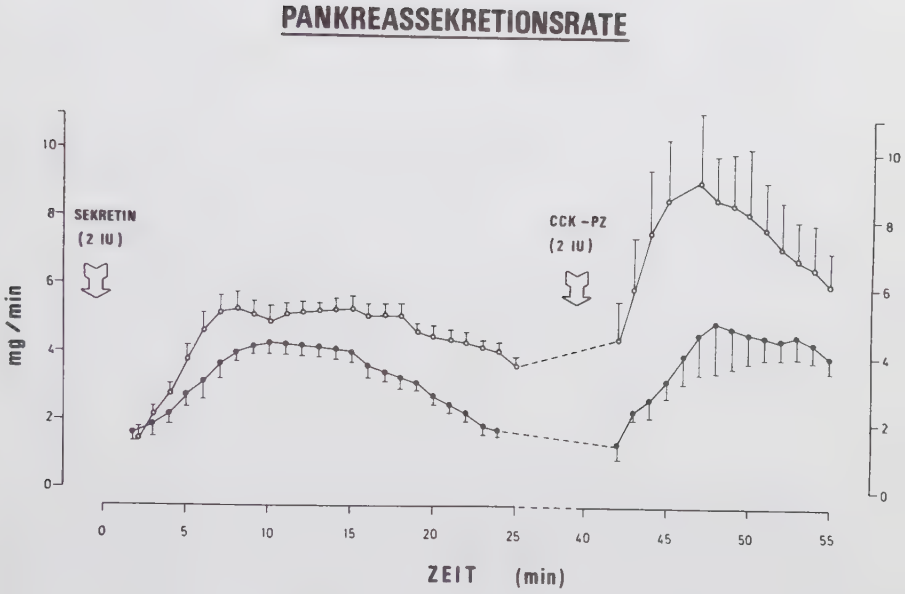

Abb. 7: Pankreassekretionsrate der Ratte nach Stimulation mit Sekretin bzw. CCK-PZ

● Normaltiere (n=13/9)

O urämische Tiere (n=10/8)

$p < 0{,}001$

3.2. In vivo-Untersuchungen: Pankreassekretion nach Stimulation mit Sekretin oder CCK-PZ.

3.2.1. Blutchemische Befunde

Angegeben werden jeweils Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes (sem).

	Harnstoff-N (mg/dl)	Calcium (mg/dl)	Anorg. Phosphat (mg/dl)
Normaltiere (n=13)	$18,9 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,3$
Urämische Tiere (n=10)	$60,3 \pm 3,8$	$4,6 \pm 0,1$	$8,5 \pm 0,5$

Besondere Veränderungen zeigen diese Werte - abgesehen von den Befunden einer erfolgreichen Nephrektomie - nicht.

3.2.2. Pankreassekretionsrate

Die Pankreassekretionsrate urämischer Ratten steigt nach S e k r e t i n s t i m u l a t i o n (Abb. 7) bis zur 7. Minute an und verharrt danach auf einem Plateau, dessen Werte (n=10; $5,2 \pm 0,2$ mg/min) über denen des Normalkollektivs (n=13; $4,1 \pm 0,5$ mg) liegen; der Sekretionsanstieg des Normalkollektivs ist weniger steil, der Abfall verläuft flacher. Im urämischen Kollektiv tritt das Sekretionsmaximum früher

(8. Minute) als bei den Normaltieren (10. Minute) ein.

Im Vergleich zu den Sekretionsveränderungen nach Sekretinstimulation ist die Sekretionsrate des urämischen Kollektivs nach C C K - P Z - A p p l i k a t i o n noch deutlicher ausgeprägt (n=8; 9,3±2,0 mg/min), der Wert des Normalkollektivs (n=9; 5,0±3,0 mg/min) liegt etwa im Bereich des urämischen Kollektivs nach Sekretinstimulation. Die Differenz zwischen Normalkollektiv und Urämiekollektiv ist nach CCK-PZ-Gabe besonders deutlich ausgeprägt.

Die Befunde zeigen, daß die sekretionsstimulierende Wirkung des Sekretins geringer ist als die des CCK-PZ, trotz heterogener Stimulationsbedingungen weisen alle urämischen Ratten eine wesentlich höhere Sekretionsrate als die Vergleichstiere auf.

3.2.3. cAMP-Gehalt im Pankreassaft

Unmittelbar nach Gabe von S e k r e t i n steigt die cAMP-Ausscheidung bei urämischen und normalen Ratten steil an (Abb. 8), um nach 9 Minuten ein Maximum ohne zeitliche Versetzung zu erreichen (N: n=13; 0,22±0,03 pmol/min; U: n=10; 0,23±0,03 pmol/min). Es folgt ein ebenso steiler Abfall, der nach ungefähr 25 Minuten wieder die Werte der Basalsekretion (N: 0,007±0,0009 pmol/min, U: 0,016±0,003 pmol/min) erreicht. Die cAMP-Sekretionsrate der urämischen Tiere liegt während der ganzen Versuchsdauer über der des Normaltierkollektivs.

Nach C C K - P Z - S t i m u l a t i o n liegt - ähnlich wie bei der Sekretinstimulation - die cAMP-Abgabe des urämischen Kollektivs (n=9; 0,064±0,016 pmol/min) ebenfalls über

der des Normalkollektivs (n=12; 0,048$\pm$0,0058 pmol/min), die Sekretionsrate jedoch erreicht bei den urämischen Ratten das Sekretionsmaximum bereits in der 10. Minute (Normalkollektiv 13. Minute). Durch diese Sekretionsdissoziation unterquert der abfallende Schenkel des Urämiekollektivs den des Normalkollektivs. Erwähnenswert ist, daß die Maxima beider Kurven nur 25 % der Maxima des Sekretinversuchs erreichen. Die pankreatische cAMP-Sekretionsrate ist sowohl nach Sekretin- als auch nach CCK-PZ-Gabe unter den Bedingungen der Urämie im Vergleich zu einem Normalkollektiv deutlich erhöht, Sekretin erweist sich dabei als der eindeutig stärkere Sekretionsstimulus. Ebenso wie bei der Pankreassekretionsrate sind die Unterschiede zwischen Normalkollektiv und Urämiekollektiv bei der Bestimmung der cAMP-Ausscheidungsrate signifikant different.

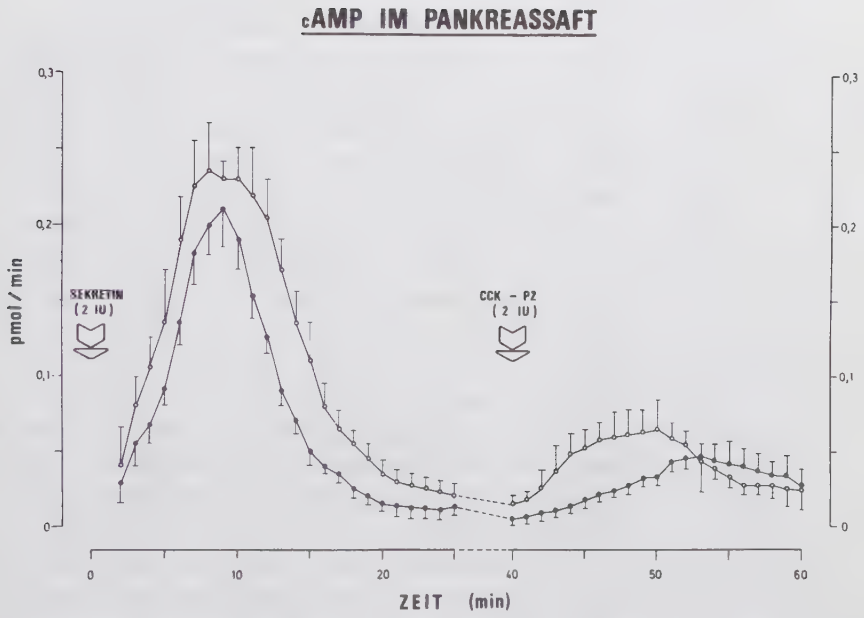

Abb. 8: cAMP im Pankreassaft der Ratte nach Stimulation mit Sekretin bzw. CCK-PZ
● Normaltiere (n=13/12)
O urämische Tiere (n=10/9)
$p < 0{,}001$

4.0. DISKUSSION

4.1. Exokrine Pankreasfunktion als neuro-hormonal geregelter Prozeß

Jahrelang galten die Sekretionsmodi des Pankreas - basale Sekretion, stimulierte Sekretion - als Variablen der Aktivität des autonomen Nervensystems, bis in den letzten Jahren eine ganze Hormonfamilie, die sog. gastrointestinalen Hormone, als entscheidende, unterschiedlich wirksame Akteure der Pankreassekretion entdeckt wurden. Sekretin, Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ) und Gastrin sind die wichtigsten Hormone, andere Polypeptide wie beispielsweise VIP, Glukagon, Motilin, Somatostatin, haben eine zusätzliche, bislang nur in den Umrissen festgelegte Bedeutung für die exokrine Pankreasfunktion.
Sekretin, CCK-PZ und Gastrin werden endogen durch spezifische Nahrungsbestandteile freigesetzt; ihre Freisetzung steht auch unter cholinerger Kontrolle, so daß offenbar eine enge Interaktion zwischen nervalen und hormonalen Mechanismen besteht.

S e k r e t i n , ein basisches Polypeptid aus 27 Aminosäuren, steigert die Wasser- und Elektrolytausscheidung des Pankreas, seine Wirkung setzt rasch ein und ist dosisabhängig. Mit der begleitenden Zunahme der Bikarbonatausscheidung fällt spiegelbildlich die Chloridausscheidung des Pankreas ab. Die Proteinsekretion wird nicht wesentlich beeinflußt, beim Menschen führt eine langfristige Sekretininfusion zum Versiegen der Lipaseausscheidung im Pankreassaft (21). Auf zellulärer Ebene aktiviert Sekretin die Adenylcyclase in den Azinuszellen, die Zunahme der cAMP-Spiegel können cAMP-abhängige Proteinkinasen aktivieren (22) und in Gegenwart von Calcium die Extrusion des Zymogengranulagehaltes fördern (23).

C C K - P Z existiert in zwei molekularen Formen, eine mit 33, eine andere mit 39 Aminosäuren. Seine Wirkung besteht in einer ausgeprägten Proteinsekretion (24), die Volumen- und Bikarbonatausscheidung nimmt nur geringfügig zu. Endogenes CCK-PZ wird aus den oberen Dünndarmabschnitten freigesetzt, Stimulatoren sind neben Fettsäuren vor allem die L-Isomeren der Aminosäuren. CCK-PZ steigert deutlich die sekretorische Wirkung des Sekretins. Auf Zellebene wirkt dieses Hormon auf unterschiedliche Rezeptoren, indem es die intrazelluläre Calciumverteilung beeinflußt. Die Folgen sind ein Anstieg des cGMP-Spiegels und - via Calcium - eine verstärkte Fusion von Plasma- und Zymogengranulamembranen mit nachfolgender Exozytose.

Offenbar existieren vier verschiedene Hormonrezeptoren im exokrinen Pankreas für Acetylcholin, CCK-PZ, Sekretin und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP). Acetylcholin und CCK-PZ entfalten ihre Wirkung über den Second messenger, das zyklische GMP, im Zuge einer postulierten Aktivierung der Guanylzyklase; Sekretin und VIP über einen weiteren Second messenger, das zyklische AMP, durch Aktivierung der Adenylzyklase in zwei unterschiedlichen Klassen von Rezeptoren. Über die Pankreozymin-Rezeptoren ist wenig bekannt, sie führen zu einer Freisetzung sekretorischer Proteine. Die Interaktion von CCK-PZ und Sekretin erfolgt offenbar nicht auf der Ebene des Rezeptors und wird von der Konzentration freien Calciums im Zytoplasma bestimmt. Da CCK-PZ zur Änderung des intrazellulären Calciumgehaltes führt und Calcium als Inhibitor der durch Sekretin stimulierten Aktivität der Adenylzyklase gilt, scheinen Änderungen der Calciumfluxe die Interaktion zwischen diesen Hormonen am besten zu erklären.

4.2. Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen belegen eine deutliche pankreatische Sekretionsstörung: Die in vivo-Studie zeigt einen deutlichen Anstieg der Flußrate sowohl nach Sekretin- als auch nach CCK-PZ-Zufuhr bei chronischer Niereninsuffizienz, die Unterschiede zum Normalkollektiv sind hochsignifikant. Bemerkenswerterweise überdauert diese Hypersekretion deutlich die nachfolgende Erholungsphase (25.-43.Minute im Experiment), um dann nach CCK-PZ-Gabe noch weiter anzusteigen. Die cAMP-Ausscheidung nimmt unter Sekretinstimulation deutlich zu. Ihre Ausscheidungskurve ähnelt der Gaußschen Glockenkurve; die cAMP-Sekretionsrate der urämischen Tiere übertrifft die des Kontrollkollektivs deutlich. Bei CCK-PZ-Zufuhr steigt die Kurve des Normalkollektivs nur träge und geringfügig an, bei den urämischen Tieren ist ein etwa 12 Minuten währender Anstieg der Ausscheidungswerte, der ebenfalls 25% des unter Sekretinstimulation beobachtbaren Ausscheidungsverhaltens ausmacht, zu erkennen, danach gleichen sich die Kurven weitgehend an.

Die Analyse des cAMP-Gehaltes im Pankreasgewebe urämischer Ratten gibt ein anderes Bild: Unter den Bedingungen der Urämie (auch ohne Zusatz von essentiellen Aminosäuren oder Ketoanaloga) ist der cAMP-Gehalt leicht, aber nicht signifikant verringert, ein Einfluß der Aminosäuren bzw. der Ketoanaloga läßt sich weder bei normal- bzw. mangelernährten oder urämischen Tieren nachweisen.

Diese Ergebnisse legen nahe, daß die urämische Hypersekretion von Flüssigkeit (und Elektrolyten) eher nur indirekte Beziehung zum cAMP-Gehalt im Pankreassaft und damit

möglicherweise auch zur intrazellulären cAMP-Konzentration hat; die Flußraten-Kurve und die cAMP-Ausscheidungskurve ähneln sich nicht, unter CCK-PZ-Einfluß nimmt die Flußrate deutlich zu, die Ausscheidung des cAMP kaum, bei den in vitro-Untersuchungen lassen sich keine signifikanten Differenzen zum cAMP-Gehalt der einzelnen Tierkollektive erkennen.

Eine Deutung dieser pankreatischen Sekretionsparameter erscheint schwierig: Zwar vermag eine mittelgradige Niereninsuffizienz die Flußrate zu erhöhen und initial auch die Amylaseausscheidung zu steigern (25), die Sekretionsrate von Calcium bleibt jedoch in den untersuchten Rattenkollektiven offenbar von der Urämie unberührt. Diese nur leichte Schädigung der exokrinen Pankreasfunktion bei mittelgradiger Niereninsuffizienz entspricht wohl auch der klinisch geläufigen Beobachtung, daß die Pankreasfunktion bei Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention kaum geschädigt wird (25).

Eine von Schmid und Krug (26) durchgeführte Untersuchung über die Sekretion der Parotis der Ratte unter den Bedingungen der chronischen Niereninsuffizienz hat bemerkenswerte Parallelen zum Ausscheidungsverhalten des urämischen Pankreas der Ratte ergeben: Die pilocarpinstimulierte Flußrate ist bei Urämie ebenfalls signifikant gesteigert, die cAMP-Ausscheidung bei Urämie nimmt um etwa das Dreifache zu. Nach Stimulation mit Tyramin erhöht sich die cAMP-Ausscheidung im Normal- und Urämiekollektiv weiterhin.

[illegible] Aspekte

Die Frage der Pathogenese dieser pankreatischen Sekretionsaberration - d.h. des gesteigerten Volumen-outputs bei Niereninsuffizienz - läßt vor allem an Störungen des Abbaues des intestinalen Hormons Sekretin denken. Nach [illegible] und Mitarbeitern (27) nimmt die pankreatische Volumensekretion nach Ligatur beider Nierenarterien bei Hunden um 80 %, die mit CCK-PZ stimulierte Enzymausschüttung zumindest noch um 50 % - wohl als Folge der ausgeschalteten katabolen Rolle der Niere - zu. Nach Curtis et al. (28) vermag die Niere ca. 30 bis 40 % des arteriellen Sekretinspiegels bei einer einzigen Passage aus der renalen Zirkulation zu extrahieren. Wahrscheinlich ist dieser Degradationsmechanismus vorwiegend im Tubulussystem zu lokalisieren, er ist sicherlich nicht durch die Schädigung des glomerulären Filters bedingt (29).

Hypersekretion und initialer Mehrauswurf an Amylase lassen sich mit dieser Hypothese zwanglos in Einklang bringen, ob jedoch auch bei e n d o g e n e r Sekretionsstimulation ein gleichartiges Phänomen nachweisbar ist, muß vorerst fraglich bleiben, da die maximale Sekretion nach endogener Sekretinstimulation der exogenen Sekretinwirkung unterlegen ist (3). Bei Katzen (25) und Ratten (31) ließ sich nach Unterbindung der A. und V. renalis kein Einfluß der Störung im Sekretinmetabolismus auf die Pankreasfunktion erkennen.

Klinisch findet sich eine Hypersekretion auch bei Leberzirrhose, Hämochromatose und bei dem Zollinger-Ellison-Syndrom (32). Nach den Untersuchungen von Bondar et al.(33)

wird dieser Sekretionstyp bei der [illegible] nischen Pankreatitis beobachtet.

4.4. Gestörter Proteinmetabolismus bei Urämie - ein mi... ursächlicher Faktor?

Die Ergebnisse der i n v i t r o - [illegible] cAMP-Gehalt des Pankreas unter verschiedenen [illegible] bot zeigen, daß die cAMP-Regeneration in Pankreas bei Urämie offenbar nicht wesentlich alteriert wird. Wegen des geringen Gewichtes des postmortal entnommenen Pankreas waren leider keine weiteren biochemischen Parameter - beispielsweise für Protein- oder Aminosäurenstoffwechsel - zu erhalten.
Die cAMP-Werte sind bei Urämie [illegible] bessern sich nach Zufuhr von Kohlenhydrate oder essentiellen Aminosäuren; weiterreichende Schlüsse sind [illegible] nicht möglich, da die Differenzen in cAMP-Gehalt [illegible] nicht signifikant voneinander unterschieden.

Die Störungen des Protein- und Aminosäurenstoffwechsels bei Niereninsuffizienz sind multifaktoriell. Zur Klärung sind die Quantität und Qualität der Nahrungsproteine, die urämische Stoffwechsellage, Katabolie durch interkurrenten Erkrankungen, Störungen des Vitamin- und Spurenelementstoffwechsels sowie endokrine Störungen. Außerdem bestehen Hinweise, daß Urämietoxine den Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel über eine Beeinflussung von Enzymaktivitäten und Störungen der Membranfunktionen alterieren.
Die Erkenntnis, daß eine proteinarme Kost die urämische Intoxikation zu lindern vermag, ist ein wesentlicher therapeutischer Gesichtspunkt, andererseits muß aber das

hohen Eiweißumsatzes der Bauchspeicheldrüse als Folge eines unzureichenden nutritiven Proteinangebotes weitere Störungen der exokrinen Pankreasfunktion zu erwarten: Die Stickstoffbilanz verschlechtert sich weiterhin, insbesondere gehen in der Bilanz essentielle Aminosäuren und Histidin verloren, und der Albuminstoffwechsel ist gedrosselt (34). Vor allem die Katabolie - sie führt zu einer Mobilisierung insbesondere der rasch verfügbaren Proteine mit kurzer Halbwertszeit (Dünndarmmukosa, Leber, Nierentubuli und Pankreas)(35) - muß besonders frühzeitig das exokrine Pankreas beeinträchtigen, da die mittlere Lebensdauer des Zelleiweißes exokriner Pankreasepithelien (d.h. die Zeit, in der das gesamte Zelleiweiß quantitativ einmal umgebaut wird) außerordentlich kurz (6 Stunden) ist (36).

Nach der jüngsten klinischen Analyse der Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz (37) spielt der ernährungsbedingte Proteinmangel in der Urämie (als Kartoffel-Ei-Diät) insofern eine Rolle, als daß die nachgewiesene Pankreasinsuffizienz sowohl als Ausdruck einer chronischen Pankreatitis bei Niereninsuffizienz als auch als Folge eines Proteinmangels gewertet werden kann. Möglicherweise addieren sich die Einflüsse beider Faktoren. Es ist noch zu erwähnen, daß bei urämischen Patienten die Serumlipaseaktivität, ein wichtiger klinischer Parameter der urämischen Pankreopathie, unter katabolem Streß deutlich ansteigt (25).

4.5. Schlußbemerkung

Die vorliegende Arbeit versucht Aussagen zur komplexen Pathogenese der urämischen Pankreatopathie zu machen; sie zeigt, daß bei der in vivo beobachtbaren Funktionsstörung Änderungen der Volumenexkretion und der cAMP-Ausscheidung nachweisbar werden, daß in vivo jedoch der cAMP-Gehalt des Pankreas kaum, d.h. nur und in geringer Ausprägung unter Proteinmangel, tangiert wird.

In Anbetracht der Multiplizität pathogenetischer Faktoren für die Manifestation der urämischen Pankreopathie sind Schlußfolgerungen nur mit gebotener Vorsicht zu ziehen. Unter Einbeziehung der Befunde von Schmid und Krug (26) ergibt sich eine an heterogenen exokrinen Drüsenstrukturen nachweisbare Sekretionsstörung, die trotz differenter Stimulationsbedingungen und unterschiedlicher autonom-nervaler Versorgung der Einzeldrüse ein vergleichbares Muster von Funktionsstörungen zeigt. Somit lassen sich extraglanduläre pathogenetische Einflüsse, beispielsweise im nervalen und endokrinen Bereich, eher als von untergeordneter Bedeutung ansehen, wahrscheinlicher sind die Störungen im intrazellulären Bereich zu lokalisieren.

5.0. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium imponiert klinischerseits eine Erhöhung der Lipase im Serum, tierexperimentell zeigt sich bei Ratten eine Hypersekretion des Pankreasorgans. Während für Sekretin cAMP als Second messenger agiert, wird für CCK-PZ cGMP als Mediator zwischen der Bindung des Hormons an den spezifischen Rezeptor der Zellmembran und der physiologischen Zellantwort postuliert.
Unter Sekretinstimulation sezerniert das Pankreas vermehrt cAMP - die Urämie in wesentlich stärkerem Ausmaß als das Normaltier -, während nach CCK-PZ-Stimulation die cAMP-Ausscheidung in beiden Gruppen unterhalb derjenigen verläuft, welche man nach Sekretinstimulation erhält.
Hingegen ist der cAMP-Gehalt des Pankreasorgans bei der Urämie sowohl unter proteinarmer Diät als auch bei Zusatz essentieller Aminosäuren oder Ketoanaloga nicht signifikant unterschiedlich.
Für diese Befunde dürfte der in der Niere sich abspielende - und somit bei der Urämie verringerte - Sekretinmetabolismus verantwortlich sein, eventuell in Zusammenhang mit den Folgen eines gestörten Proteinstoffwechsel der Urämie, welcher sich in vorliegender Untersuchung durch einen - wenn auch nur unwesentlich - geringeren cAMP-Gehalt des Pankreasorgans manifestiert.

Herrn Prof. Dr. med. E. Heidbreder danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die beständige Anleitung und Führung während aller Abschnitte der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. K. Kochsiek danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Auch sei Herrn Dr. med. G. Schmid für seine Hilfsbereitschaft gedankt.

Dank gebührt ferner den Mitarbeiterinnen des Nephrologischen Labors für ihre Unterstützung während des experimentellen Teils.

6.0. LITERATUR

1. BAGGENSTOSS, A.H.:
The pancreas in uremia: A histopathologic study.
Amer. J. Path. 24 (1948), 1003

2. MYERS, V.C., KILLIAN, J.A.:
Studies on animal diastases. I. Increased diastatic activity of blood in diabetes and nephritis.
J. Biol. Chem. 29 (1917), 179

3. BARTOS, V., MELICHAR, J., ERBEN, J.:
The function of the exocrine pancreas in chronic renal disease.
Digestion 3 (1970), 33

4. OTTE, M., THURMAYR, R., DOBBELSTEIN, H., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M.:
Pankreassekretion bei chronisch niereninsuffizienten Patienten.
Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 80 (1974), 1211

5. HEIDBREDER, E., ECKLE, A., HENNEMANN, H., HEIDLAND, A.:
Ausscheidung mono- und bivalenter Ionen im Pankreassaft bei experimenteller Urämie.
Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 78 (1972), 1453

6. KULKA, R.G., STERNLICHT, E.:
Enzyme secretion in mouse pancreas mediated by adenosine-3',5'-cyclic phosphate and inhibited by adenosine-3'-phosphate.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 61 (1968), 1123

7. RIDDERSTAP, A.S., BONTING, S.L.:
Cyclic AMP and enzyme secretion by the isolated rabbit pancreas.
Pflügers Arch. 313 (1969), 62

8. PEDERSON, R.A., PEARSON, J.A., BROWN, J.C.:
The effect of theophylline on the actions of pancreozymine and secretin.
Experientia 26 (1970), 961

9. KNODELL, R.G., TOSKES, P.P., REBER, H.A., et al.:
Significance of cyclic AMP in the regulation of exocrine pancreas secretion.
Experientia 26 (1970), 515

10. BAUDUIN, H., ROCHUS, L., VINCENT, D., et al.:
Role of cyclic 3'5'-AMP in the action of physiological secretagogues on the metabolism of rat pancreas in vitro.
Biochim. Biophys. Acta 252 (1971), 171

11. MORISSET, J.A., WEBSTER, P.D.:
In vitro and in vivo effects of pancreozymin, urecholine and cyclic AMP on rat pancreas.
Amer. J. Physiol. 220 (1971), 202

12. CASE, R.M., JOHNSON, M., SCRATCHERD, T.:
Cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate concentration in the pancreas following stimulation by secretin, cholecystokinin-pancreozymin and acetylcholin.
J. Physiol. 223 (1972), 669

13. BENZ, L., ECKSTEIN, B., MATTHEWS, E.K.:
Control of pancreatic amylase release in vitro: effects of ions, cyclic AMP, and colchicine.
Br. J. Pharmacol. 46 (1972), 66

14. ROBBERECHT, P., DESCHODT-LANCKMAN, M., DE NEEF, P.:
In vivo effects of pancreozymin, secretin, vasoactive intestinal polypeptide and pilocarpine on the levels of cyclic AMP and cyclic GMP in the rat pancreas.
FEBS Lett. 43 (1974), 139

15. DESCHODT-LANCKMAN, M., ROBBERECHT, P., DE NEEF, P.:
In vitro interactions of gastrointestinal hormones on cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate levels and amylase output in the rat pancreas.
Gastroenterology 68 (1975), 318

16. GARDNER, J.D., CONLON, T.P., ADAMS, T.D.:
Cyclic AMP in pancreatic acinar cells. Effects of gastrointestinal hormones.
Gastroenterology 70 (1976), 29

17. MAROIS, C., MORISSET, J., DUNNIGAN, J.:
Presence of stimulation of adenyl cyclase in pancreas homogenate.
Rev. Can. Biol. 31 (1972), 253

18. BEAUDOIN, A.R., MAROIS, C., DUNNIGAN, J.:
Biochemical reactions involved in pancreatic enzyme secretion. I. Activation of the adenylate cyclase complex.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 52 (1974), 174

19. RUTTEN, W.J., DE PONT, J.J.H.H.M., BONTING, S.L.:
Adenylate cyclase in the rat pancreas. Properties and stimulation by hormones.
Biochim. Biophys. Acta 274 (1972), 201

20. BERGSTRÖM, J., FÜRST, P., JOSEPHSON, B., NOREE, L.O.:
Factors affecting the nitrogen balance in chronic uremic patients receiving essential amino acids intravenously or by mouth.
Nutr. Metabol. 14, Suppl. (1972), 162

21. WORMSLEY, K.G., GOLDBERG, D.M.:
The interrelationships of the pancreatic enzymes.
Gut 13 (1972), 398

22. LAMBERT, M., CAMUS, J., CHRISTOPHE, J.:
Pancreozym and caerulein stimulate in vitro protein phosphorylation in the rat pancreas.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 52 (1973), 935

23. ROBBERECHT, P.:
The role of cyclic nucleotides in pancreatic enzyme and electrolyte secretion.
In: Stimulus - Secretion - Coupling in the Gastrointestinal tract. Ed. by CASE, R.M., GOEBELL, H.
University Park Press, Baltimore 1976, S.203 - 224

24. DEBAS, H.T., GROSSMAN, M.I.:
Pure cholecystokinin: pancreatic protein and bicarbonate response.
Digestion 9 (1973), 469

25. HEIDBREDER, E.:
Urämische Pankreopathie. Klinische und experimentelle Untersuchungen zu ihrer Pathogenese.
Habilitationsschrift 1975

26. SCHMID, G., KRUG, W.:
Flußrate, Enzymsekretion und cAMP-Ausscheidung der Gl. parotis bei experimenteller Niereninsuffizienz.
Unveröffentlicht

27. LEHNERT, P., STAHLHEBER, H., FORELL, M.M., FÜLLNER, R., FRÜHAUF, S.:
Zur Inaktivierung von Sekretin und Cholecystokinin durch die Niere.
Z. f. Gastroenterol. 12 (1974), 269

28. CURTIS, P.J., RAYFORD, P.L., THOMPSON, J.C.:
Renal extraction of circulating secretin in dogs.
Physiologist 18 (1975), 181

29. CURTIS, P.J., MILLER, T.A., RAYFORD, Ph.L., THOMPSON, J.C.:
The effect of nephrectomy on the catabolism of secretin.
Amer. J. Surg. 133 (1977), 52

30. DE SMUL, A., DE WAELE, B., WISSOCQ, P., KIEKENS, R.:
Exogenous and endogenous secretin stimulation in the conscious rat.
Digestion 11 (1974) 39

31. WIZEMANN, V., WIESENECKER, Ch., KLEWER, H., SCHÜTTERLE, G.:
Exokrine Pankreassekretion bei Urämie.
Vortrag, gehalten während des 10. Symposions der Ges. f. Nephrologie, Innsbruck (3.-5.10.1974)

32. DREILING, D.A., GREENSTEIN, A.J., BORDALO, O.:
The hypersekretory states of pancreas.
Amer. J. Gastroent. 59 (1973), 505

33. BONDAR, Z.A., TUZHILIN, S.A.:
The diagnostic significance of excretory pancreatic tests.
Amer. J. Gastroent. 62 (1975), 488

34. COLES, G.A., PETERS, D.K., JONES, J.H.:
Albumin in chronic renal failure.
Clin. Sci. 39 (1970), 423

35. GOFFERJE, H.:
Grundlagen der parenteralen Ernährung des akuten Nierenversagens.
Infusionstherapie 1 (1974), 366

36. MAURER, W.:
Die Größe des Umsatzes von Organ- und Plasma-eiweiß.
In: Chemie der Genetik.
Springer: Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959

37. POLL, M., WERNER, J., HUBER, W., KEMPMANN, G., WILLIG, F.:
Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz.
Z. f. Gastroenterol. 17 (1979), 177

38. MÖHRING, J., MÖHRING, B.:
Reevaluation of DOCA escape phenomenon.
Amer. J. Physiol. 223 (1972), 1237

39. WALSER, M., COULTER, A.W., DIGHE, S.V., CRANTZ, F.:
The effects of keto-analogues of essential amino acids in severe chronic uremia.
J. Clin. Invest. 52 (1973), 673

40. WINNE, D.:
Zur Auswertung von Versuchsergebnissen: Die Prüfung, ob Kurven sich in ihrem Verlauf unterscheiden.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 25o (1965), 383

L e b e n s l a u f

Am 14. Februar 1952 wurde ich als Sohn der Eltern Walter Hanisch und Erna Hanisch, geb. Stuchlik, in Marktheidenfeld geboren.

Von 1958 bis 1971 besuchte ich in Miltenberg die Volksschule sowie das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium mit neusprachlichem Zweig und legte dort die Reifeprüfung ab.

Danach studierte ich ein Semester Wirtschaftswissenschaften und Englisch, leistete Wehrdienst, änderte mein Berufsziel und erhielt nach dem Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg meine Approbation als Arzt im Juni 1979.

Seit Dezember 1979 bin ich als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Bietigheim/ Württ. tätig.

Im Juli 1980 heiratete ich meine Frau Elke, geb. Firnbach.

Günther Hanisch